Paris 1971

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1971 N° - 92

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LORPHELIN Christiane née BRASSEUR

Née le 17 AOUT 1946 à PARIS VIII^e

Présentée et soutenue Publiquement le ..... 1971.

La TUMEUR de BRENNER

PRESIDENT : Monsieur DE BRUX , Professeur

EDITIONS DE L'AGEMP
8 , rue DANTE
PARIS Veme .

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1971 *N° -*

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LORPHELIN Christiane née BRASSEUR

Née le 17 AOUT 1946 à PARIS VIII^e

Présentée et soutenue Publiquement le ..... 19....

La TUMEUR de BRENNER

PRESIDENT : Monsieur DE BRUX , Professeur

EDITIONS DE L'AGEMP
8 , rue DANTE
PARIS Veme .

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON MARI

A MON FILS

A MA FAMILLE

A Monsieur le Professuer de BRUX

qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse.

Avec l'expression de mes remerciements.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549218_0028

A Monsieur le Professeur ROBEY

qui m'a appris et fait aimer mon métier.

qui m'a donné ce sujet de thèse, et par ses conseils éclairés m'a permis de la mener à bien.

qu'il reçoive ici l'expression de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur BOISSIER

qui m'a accueillie dans son laboratoire et a su m'inculquer l'esprit de recherche.

Avec toute ma reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

- En I907, BRENNER décrit sous le nom d'Oophorome folliculaire trois tumeurs ovariennes dont la structure histologique présentait une remarquable similitude. Dans un stroma revêtant la structure d'un fibrome ovarien se trouvaient irrégulièrement dispersés des amas épithéliaux pleins ou kystiques.

- En I932, Robert MEYER donne une étude anatomo-pathologique très complète de ces tumeurs qu'il propose de dénommer à juste titre tumeurs de Brenner ; il pense que les ilôts épithéliaux qui les caractérisent sont d'origine embryonnaire.

- En I938, VARANGOT publie une excellente revue générale et collige I05 cas relevés dans la littérature auxquels il ajoute trois observations personnelles. Il insiste sur le petit volume habituel et la bénignité de ces formations et les considère comme dépourvues de toute activité hormonale contrairement aux tumeurs de la granulosa auxquelles il avait précédemment consacré un mémoire.

- Depuis cette date, les observations sont devenues plus nombreuses. En I960, FARRHAR relève 402 cas dans la littérature puis WOODRUFF et ACOSTA publient 90 cas, JORGENSEN, DOCKERTY, WILSON et WELCH 53, EHRLICH 57, SI-CHUNG-MING 66.

En outre, certains auteurs ont insisté sur la notion que certaines formes pouvaient être douées d'une activité oestrogénique sur la foi de constatations cliniques ou histologiques, dont l'hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse (TEOH, BIGGART et MACAFEE ; GRAYSEL et FRIEDMAN, MARVILL et BEAVER ; SHAABAN, ABDINE et YOUSSED, Mc KAY ROBINSON et HERTIG, SCULLY et COHEN, MING et GOLDMAN, THOYER-ROZAT et SENEZE).

La sécrétion d'oetrogènes trouverait alors son origine non dans les cellules de la tumeur Brenner inactives au point de vue hormonal, mais dans les cellules du stroma au niveau desquelles des plages de graisses colorantes ont été notamment identifiées.

Aussi, nous a-t-il paru intéressant à l'occasion d'une observation récente de résumer les notions actuelles concernant la tumeur décrite par Brenner.

-=-=-=-=-=

OBSERVATION CLINIQUE

Madame X..... est âgée de 62 ans.

Ses premières règles sont apparues à l'âge de I3 ans. Les règles étaient régulières. La malade n'a jamais été enceinte. Elle est ménopausée depuis I967.

- Le 3I juillet I968, elle vient consulter pour des troubles de la ménopause.

L'examen gynécologique montre :

- un col normal, mais l'utérus fibreux est un peu plus gros que la normale, avec un fibrome de la face postérieure.
  Les annexes ne sont pas perçues.
  La frottis vaginal est de classe I.

- La malade est revue le 5 juillet I969, à titre systématique, les données de l'examen ne s'étant pas modifiées.

- Le 2 juillet I97I, la malade consulte car elle a depuis trois mois une impression de lourdeur dans le bassin avec gêne au transit.

- L'examen au speculum montre un col normal.
- Au toucher vaginal on retrouve au niveau de l'utérus le fibrome qui ne s'est pas modifié.
  Par contre, on sent, à gauche et en arrière une masse du volume d'une orange, dure, un peu irrégulière, séparée de l'utérus par un sillon.

- Etant donné, d'une part l'âge de la malade, d'autre part le fait que cette masse est d'apparition récente ou relativement récente, l'examen antérieur ne montrant qu'un petit fibrome de la face postérieure de l'utérus, on craint une tumeur maligne ovarienne et on décide de pratiquer une intervention exploratrice.

- L'intervention a lieu le 6 juillet (ROBEY).

A la laparotomie on découvre :

- un utérus un peu gros présentant sur sa face postérieure un fibrome comme un citron.
- à droite, l'ovaire de la taille d'une noix, est blanchâtre, scléreux, crétacé.
- à gauche existe une tumeur grosse comme une orange, dure, irrégulière, avec des sillons et des loges hématiques, adhérant au sigmoide. On ne retrouve pas de métastases sur le colon et sur le péritoine.

On pratique un décollement prudent du sigmoide puis après ablation première des annexes gauches, une annexectomie droite avec hysterectomie subtotale secondairement totalisée.

- Après avoir enfoui les zones cruentées du sigmoide on effectue une péritonisation du petit bassin. Puis on ferme la paroi au nylon.

Les suites opératoires sont normales.

La malade a été revue le 3 septembre, son état est excellent.

EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE (Pr DE BRUX)

- Etude macroscopique

A la coupe l'utérus présente des léiomyomes sous muqueux, intra muraux et sous séreux de tailles diverses.

L'ovaire gauche apparaît bosselé, du volume d'une orange. Il présente des zones fibreuses, blanchâtres et appendue à ce dernier, on note une masse également fibreuse. avec une cavité de 2 cm de diamètre, remplie d'une substance concrétée.

L'ovaire droit est gros comme une noix.

- Etude microscopique

La pièce opératoire examinée montre un utérus déformé par l'existence d'une très volumineuse formation intra-murale qui occupe les deux faces utérines. Elle est faite par des fibres musculaires lisses en voie de disparition au sein de nappes et de plages de faisceaux plus ou moins allongés, étendus d'un tissu sclérohyalin, la lumière endométriale est ainsi refoulée et en un point totalement oblitérée. Il existe cependant des plages avec un endomètre atrophique.

Le myomètre de la face opposée est dense et tassé mais ne montre pas de caractère régressif, au contraire, il apparaît florissant avec la présence de plusieurs endomètriomes.

A gauche il existe une tumeur ovarienne de grande taille. Elle est située dans le stroma de l'ovaire et refoule une follicule kystique plus ou moins hémorragique que l'on trouve à ce niveau. Cette tumeur est une tumeur pleine faite de faisceaux fibroblastiques épais, plus ou moins parallèles, ailleurs entrecroisés les noyaux en sont arrondis et çi de là, on note la présence de plages d'une substance hyaline.

L'aspect est indiscutablement celui d'un thécome florissant dont l'action endocrine est certaienement importante.

A noter au niveau même de la tumeur l'existence d'une vaste formation kystique par une mince cloison conjonctive et remplis par une substance finement éosinophile, il semble s'agir de phénomènes dégressifs au sein de ce thécome.

La trompe est régressive. L'ovaire droit est du volume d'une noix, à sa surface extrêmement bosselée, présence d'une tumeur assez mal limitée. Elle est faite d'un tissu cellulaire dense, riche en fibroblastes allongés en larges files. Au centre apparaissent des formations allongées ou arrondies, parfois au contraire montrant une zone centrale kystique. Les éléments constitutifs ont un aspect allongé avec parfois des plages de cytolyse centrale.

L'aspect est celui d'une tumeur de Brenner sans signe de malignité.

AU TOTAL : LEIOMYOMES UTERINS de très grande taille, scléreux
THECOME florissant fonctionnel.
TUMEUR DE BRENNER.

Ainsi dans notre observation,

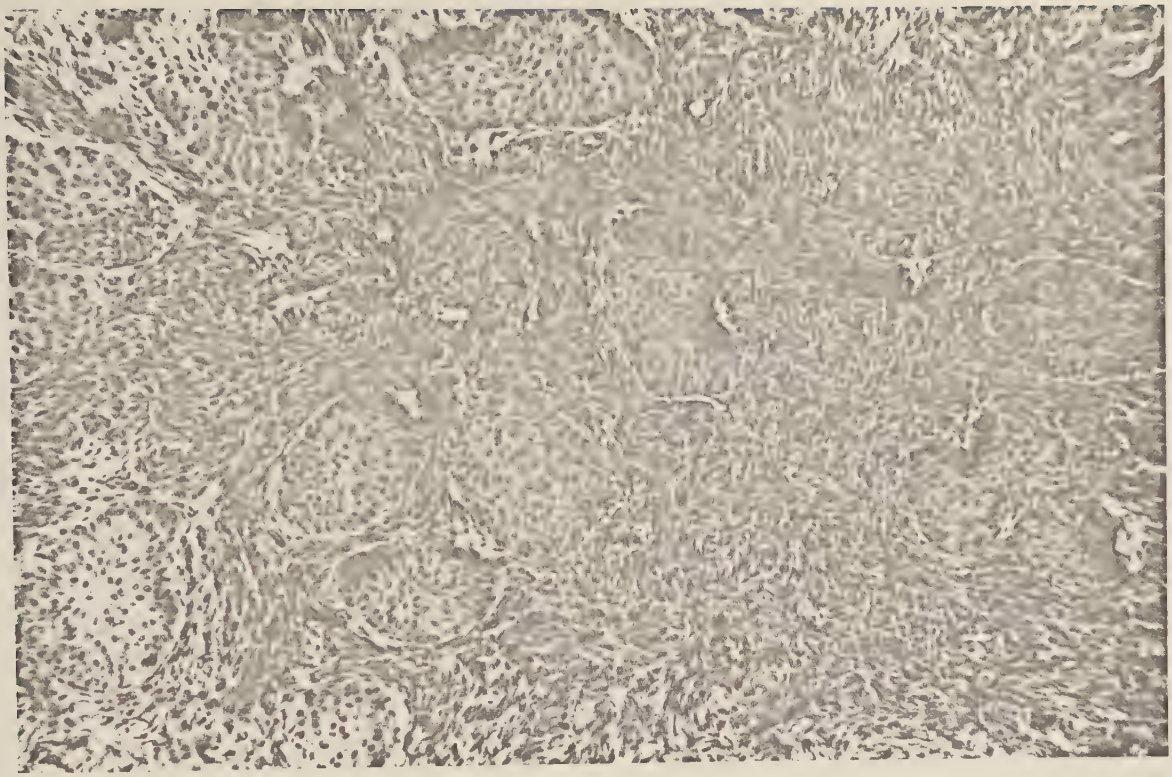
- au point de vue clinique, il y avait des signes de compression et absence d'hémorragie. On sentait une tumeur ovarienne droite petite et une tumeur ovarienne gauche du volume d'une orange qui était responsable des signes fonctionnels.

- au point de vue histologique, il y avait une hyperplasie de l'endomètre ; la grosse tumeur gauche était un thécome qui présentait des signes d'activité sécrétoire et était responsable de l'hyperplasie muqueuse ; la petite tumeur droite était une tumeur de Brenner dont le diagnostic histologique a été une surprise.

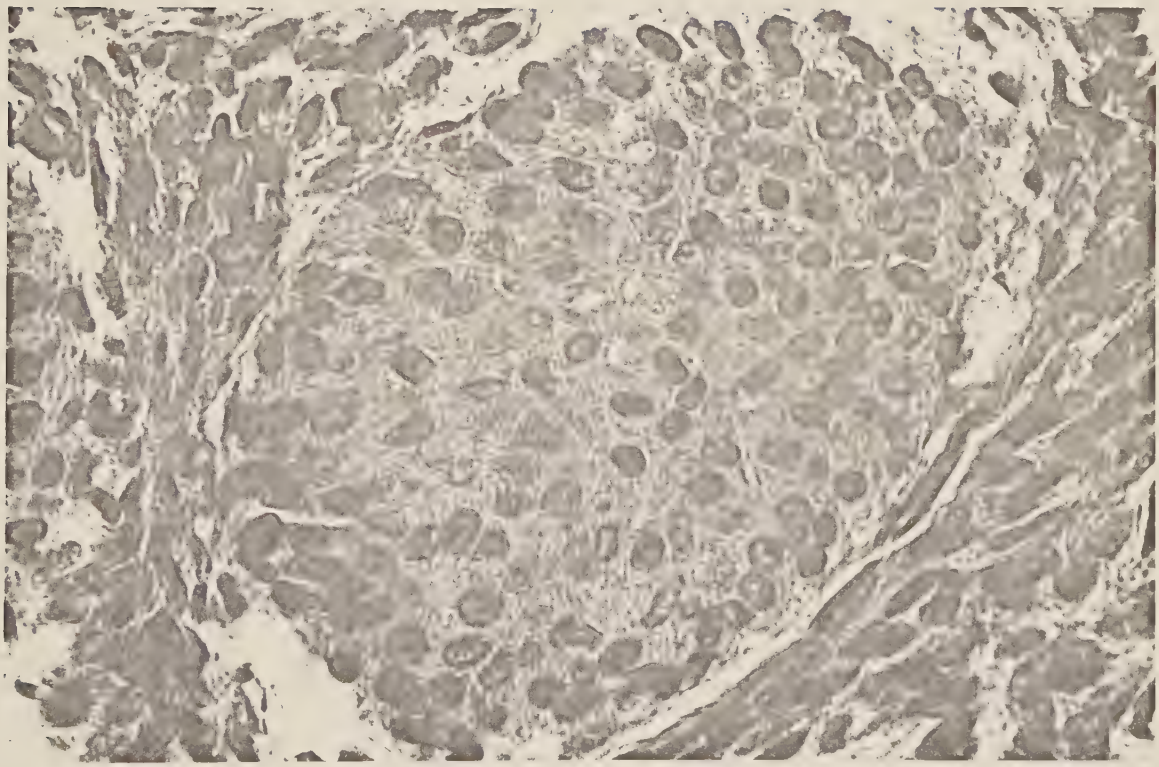
Notre cas a donc été découvert à l'occasion d'une tumeur ovarienne associée et la tumeur de Brenner a été seulement identifiée grâce à l'examen histologique systématique.

On verra que ce processus est conforme aux données de la littérature que nous exposons dans le chapitre suivant.

TUMEUR DE BRENNER



NIDS EPITHELIAUX



E T U D E C L I N I Q U E

=-=-=-=-=-=-=

Il est difficile de se livrer à une analyse logique des principaux travaux d'ensemble consacrés à la tumeur Brenner (Varangot ; Farrar ; Woodruff ;et Acosta , Bergé ; Jorgensen ; Ehrlich ; Si-Chung-Ming).

La plupart d'entre eux qui font état d'un nombre relativement important d'observations, reprennent en effet à cette occasion des cas antérieurement publiés sans toujours les désigner normalement. Nombre d'observations sont également incomplètes dans la description des éléments cliniques ou paracliniques ; ainsi l'état de la muqueuse utérine manque souvent, faute d'une biopsie préopératoire ou d'un examen complet de la pièce d'éxérèse.

Enfin l'étude statistique des symptômes est peu significative quand le départ n'est pas fait entre les formes pures et les formes associées à d'autres lésions organiques, fibromes, adénocarninomes utérins, tumeurs ovariennes en particulier.

FREQUENCE ET TERRAIN

- La tumeur de Brenner est rare. Le nombre de cas publiés dans la littérature mondiale paraît se situer entre 600 et 700 cas. Mais il est impossible de se livrer à une estimation plus précise, car certaines observations publiées isolément sont également incluses dans des statistiques d'ensemble.

- L'âge moyen des sujets varie entre 40 et 65 ans avec une fréquence maximum au voisinage de la ménopause. Ehrlich, en accord avec la plupart des auteurs, donne la répartition suivante pour ses 57 cas :

20 à 29 ans	I	50 à 59 ans	II
30 à 39 ans	I3	60 à 69 ans	I2
40 à 49 ans	I8	70 à 79 ans	2

On voit donc que un peu plus de la moitié des femmes sont en période d'activité génitale et qu'un peu moins de la moitié ont dépassé la ménopause.

- La parité ne paraît pas intervenir. La plupart des femmes ont eu une ou plusieurs grossesses. Mais le fait n'est pas significatif si l'on tient compte de l'âge moyen auquel s'observe la tumeur de Brenner.

- Le facteur racial ne joue pas davantage. Seul EHRLICH a insisté sur le pourcentage élévé de sujets de race noire ; mais celui-ci est en accord avec la répartition du matériel humain des centres avec lesquels il l'a établi.

S I G N E S

Le propre de la tumeur de Brenner est d'être méconnue cliniquement dans sa nature, qu'elle soit associée à d'autres lésions organiques ou qu'elle évolue à l'état isolé.

Formes associées :

Si l'on se réfère aux statistiques homogènes de Farrar, d'Ehrlich et de Si-Chung-Ming, la tumeur de Brenner est masquée dans 80 % des cas par des lésions organiques associées qui conduisent à l'intervention et la font découvrir à cette occasion.

Le plus souvent, il s'agit de fibromyomes utérins (37% des cas) associés ou non à des hémorragies génitales.

Assez souvent, il s'agit d'une tumeur annexielle presque toujours identifiée comme un kyste organique de l'ovaire (37 % des cas).

D'autres lésions sont plus rares : salpingites (7 % des cas), cancers utérins (5,5% des cas), grossesses pathologiques (2 % des cas).

Quand la tumeur de Brenner présente des dimensions suffisantes, elle est découverte à l'occasion de l'opération ; mais si son aspect macroscopique n'a pas de caractère significatif, seul l'examen histologique en précise la nature.

D'autre fois, elle passe inaperçue au cours de l'acte opératoire lui-même soit qu'elle soit microscopique, soit qu'elle soit incluse, comme il n'est pas rare, dans la paroi d'un kyste ovarien. Seul l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire permet de la découvrir à la condition bien évidente que l'ovaire intéressé ait été enlevé.

Formes isolées :

Ces formes correspondent à 20 % des observations. elles se manifestent par trois symptômes : hémorragies utérines, troubles de compression, tumeur, ces symptômes pouvant être associés ou isolés.

I - Les hémorragies utérines : elles s'observent dans 45 % des statistiques d'ensemble. Mais si on élimine les hémorragies accompagnant d'autres lésions gynécologiques, leur fréquence tombe à IO % , ce qui veut dire que ce symptôme est observé une fois sur deux dans les formes pures.

Avant la ménopause, ces hémorragies se présentent comme des règles abondantes et prolongées ; mais elles perdent progressivement leurs caractères cycliques dans la plupart des observations.

Après la ménopause, elles revêtent l'allure de saignements discontinus séparés par des périodes libres de durée inégale. Leur importance est variable. Leur survenue après la ménopause attire d'emblée l'attention ; elles conduisent généralement, en dépit de leurs caractères, à suspecter au premier chef un adénocarcinome utérin et à orienter les explorations en ce sens.

On sait que toute tumeur ovarienne est susceptible de s'accompagner d'hémorragies utérines. Dans ce cas particulier, le mécanisme de ces hémorragies indépendantes de toute lésion associée ne peut être interprété qu'en tenant compte de l'état de la muqueuse utérine fourni par la biopsie de l'endomètre, le curetage biopsique ou l'analyse histologique de la pièce d'hystérectomie. Malheureusement cet état n'est pas précisé dans toutes les observations.

En sélectionnant dans les études de Farrar, Jorgensen, Ehrlich, les cas où l'examen de la muqueuse a été pratiqué, nous avons obtenu I75 cas dont l'analyse se répartit dans le tableau suivant :

- M. normale ..... 25 %
- M. atrophique ..... 35 %
- M. hypertrophique ... 25 %
- M. polypoïde ..... I4 %

On constate donc qu'il existe une muqueuse hyperplasique dans I/3 des cas des tumeurs de Brenner isolées.

Cette hyperplasie ne peut être interprétée que comme le reflet d'une hypersécrétion d'oetrogènes dûe à la néoformation considérée à moins qu'elle ne soit dûe à l'activité d'une autre lésion pathologique alors méconnue.

Ainsi est posé le problème de l'activité hormonale de ces tumeurs. Il est regrettable que les résultats des frottis vaginaux cyto-hormonaux n'aient été qu'exceptionnellement rapportés dans les

observations et que les dosages hormonaux n'aient été pratiquement jamais pratiqués. A notre connaissance, il n'existe qu'une observation très complète à ce sujet publiée par THOYER-ROZAT et SENEZE concernant une femme de 65 ans ménopausée depuis I7 ans et dont les frottis vaginaux montraient une imprégnation oestrogénique manifestement anormale avec 85 % d'indice picnotique et 60 % d'indice acidophile.

Il convient cependant de s'entendre sur l'interprétation de ces faits et l'opinion des différents auteurs reste divisée à ce sujet.

Pour certains, tel Varangot, la tumeur de Brenner ne possède aucune activité hormonale à l'inverse des tumeurs de la Thèque ou de la Granulosa. D'autres, au contraire, insistent depuis quelques années sur la possibilité d'une activité hormonale, en se basant sur l'hyperplasie muqueuse assez souvent rencontrée et les constatations histologiques ovariennes en faveur d'une sécrétion endocrine telles qu'elles sont rapportées à l'Anatomo-Pathologie.

L'explication de cette discordance provient du fait que dans les observations où une activité oestrogénique paraissait exister, on a trouvé, associé à la tumeur de Brenner proprement dite, un Thécome plus ou moins actif constaté à la périphérie de la tumeur ou même au niveau de l'ovaire opposé comme c'est le cas dans notre observation.

Ce ne serait donc pas par elle-même que la tumeur entraîne des modifications hormonales, mais par l'existence de modifications de la Thèque qui lui sont associées dans certaines observations.

2 - Troubles de compression : Ils sont très rares (3 %) et consistent en dysurie, pollakiurie, voire troubles intestinaux quand la tumeur est volumineuse.

On doit en rapprocher les douleurs encore qu'elles ne paraissent pas toujours en relation avec le volume de la tumeur. Ce sont généralement des douleurs sourdes. Elles ont pu exceptionnellement présenter une intensité suffisante pour faire évoquer dans certaines observations une torsion annexielle.

3 - La tumeur : Elle est perceptible cliniquement dans 40 % des cas. Elle est généralement d'un volume modéré. Dans les cas habituels, tout se résume aux données du toucher vaginal qui permettent de constater l'existence d'une masse latéro-utérine petite, dure, irrégulière parfois, mais toujours mobile.

Cependant la tumeur peut être plus volumineuse et se présenter comme une masse accessible au palper abdominal, de la taille d'une orange ou plus, et qu'il n'est pas facile de dissocier de l'utérus : on parle alors le plus souvent de fibromyome utérin pédiculé ou de tumeur solide de l'ovaire sans préjuger de sa nature.

Les fréquences de taille sont matérialisées dans le tableau ci-après concernant I32 observations où les mesures de la tumeur ont été précisées ;

Microscopiques - Infra-clinique	24,5 %
Inférieures à 5 cm	34 %
Entre 5 et I0 cm	2I,5 %
Supérieures à I0 cm	20 %

4 - Examens para-cliniques : Ils ont été pratiqués généralement dans le but de rechercher une lésion d'une autre nature en présence d'hémorragies suspectes.

- l'étude de l'endomètre pratiquée par biopsie endo-utérine ou par curetage est le seul a avoir été réalisé de façon courante dans la plupart des observations rapportées. Il a fourni les résultats suivants en tenant compte des associations possibles chez un même malade et en additionnant les statistiques de Farrar, Ehrlich et Si-Chung-Ming :

atrophie ..... 35 %
hyperplasie ..... 28,5 %
polypes ..... I4 %
normale ..... 25 %
adénocarcinomes ..... 7 %

- les frottis vaginaux ont en général l'intérêt d'éliminer une lésion maligne et peuvent montrer en outre une élévation des indices picnotiques et éosinophiliques comme dans l'observation de Thoyer-Rozat et Sénèze, où ceux-ci ont atteint respectivement 85 % et 60 % chez une femme de 65 ans.

- Le dosage des oestrogènes urinaires a été réalisé dans une seule observation à notre connaissance, celle de SHAABAN et ABDINE concernant une femme ménopausée dont le taux des oestrogènes urinaires atteignait : 38,5 mg/ 24 h pour l'oestrone
6,8 mg/ 24 h pour l'oestrodiol
63,75mg/ 24 h pour l'oestriol

- La coelioscopie ne paraît pas avoir été mise en oeuvre. On pourrait y avoir utilement recours en l'absence de tumeur perceptible cliniquement devant des hémorragies qui ne font pas leur preuve.

Ainsi la tumeur de Brenner est-elle en règle générale méconnue quelles que soient les circonstances.

Dans les formes associées (80 % des cas), elle est découverte à la laparotomie et identifiée par l'examen anato-pathologique ou même seulement révélée par l'examen systématique de la pièce opératoire si elle est microscopique.

Dans les formes isolées, la présence d'une masse latéro-utérine associée à des hémorragies fait généralement discuter l'existence d'une tumeur ovarienne maligne. Même observerait-on une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre, ainsi qu'il en a été dans le quart des observations récentes, qu'on serait plus logiquement conduit à suspecter une tumeur sécrétante de la thèque ou de la granulosa.

Mais l'erreur reste sans conséquence, si l'on est conduit de toutes façons à l'indication opératoire.

:-:-:-:-:-:-

La tumeur de Brenner peut-elle exercer également une action androgénique si l'on en croit HAMWI, MEILING, MORRIS ?

Dans l'observation de HAMWI notamment, le syndrome de masculinisation apparaît dans le premier trimestre de la grossesse.

La tumeur ovarienne est découverte après l'accouchement et s'avère une tumeur de Brenner à l'examen anatomo-pathologique.

Cultivés in vitro, les éléments cellulaires de la tumeur ont élaboré de la testostérone de la progestérone en présence de gonadotrophines chorioniques humaines.

La rareté de ces cas doit conduire à poser le problème d'une association pathologique éventuelle d'une tumeur de Brenner avec des éléments développés à partir du rete ovarii, d'identification histologique délicate.

P R O N O S T I C

=-=-=

Le pronostic de la tumeur de Brenner est généralement fonction des lésions organiques avec lesquelles elle coexiste puisque les formes associées correspondent à 80 % des cas.

Le problème de la transformation maligne des formes pures a été discuté à propos de quelques observations fort peu nombreuses, à vrai dire. Il semble s'agir le plus souvent de la participation de processus différents. Mais la dégénérescence maligne des cellules de Brenner elles-mêmes semble avoir été établie dans l'observation de Thoyer-Rozat et Sénèze et dans deux observations de Woodruff et Acosta.

On voudra bien se rapporter au paragraphe de l'étude anatomo-pathologique consacré à cet effet.

-:-:-:-:-:-

E T U D E A N A T O M O - P A T H O L O G I Q U E

-:-

On envisagera successivement, l'anatomo-pathologie de la tumeur de Brenner, le cas des tumeurs secrétantes, le problème de la malignité et l'histogénèse.

ANATOMO-PATHOLOGIE

MACROSCOPIE

Les tumeurs de Brenner sont de taille généralement modérée. En additionnant les statistiques de FARRAR, JORGENSEN, SI-CHUNG-MING, on trouve :

- microscopique ..... 24,5 %
- inférieure à 5 cm de diamètre ... 34 %
- comprise entre 5 et I0 cm ..... 2I,5 %
- supérieure à I0 cm ..... 20 %

Se rapporter au tableau page

La bilétéralité des cas en additionnant les mêmes statistiques, portée sur I53 cas est de l'ordre de 5 %. (BUNGARD et COL ; CHRISTIAN et JANOWSKI ; FARRAR et GREENE ; KENDALL et BOWERS ; JONDAHL et COL).

La tumeur de Brenner est une tumeur nodulaire, ferme, assez nettement délimitée, sans adhérences.

Elle est de couleur gris-blanchâtre ou jaune.

A la coupe elle évoque un thécome, de consistance dure avec un aspect homogène et dense.

Généralement lisse et plate, sa surface est parfois légèrement granitée.

Tumeur en règle unique, elle peut être retrouvée dans la paroi d'un kyste mucoide, voire dermoide. On devra donc l'y rechercher systématiquement. Elle peut faire saillie dans l'une des logettes du kyste ou demeurer intra-murale, seules les coupes multiples permettront alors de la découvrir.

MICROSCOPIE

La tumeur de Brenner se caractérise par la présence de plages épithéliales insérées dans un stroma fibreux épais.

Ces plages épithéliales sont composées de cellules ovales polygonales par tassement réciproque, dont le cytoplasme est abondant, clair, limité par une membrane cellulaire bien visible ; ces cellules ne sont pas jointes par des ponts cytoplasmiques, leur noyau ovale à pli longitudinal linéaire ressemble à un grain de café (Varangot).

Ces cellules évoquent celles de l'épithélium para-malpigien du tractus urinaire. Ce caractère n'est cependant pas spécifique.

Les plages cellulaires subissent des modifications morphologiques. La partie centrale se vide et la bordure se compose de cellules cylindriques mucosecréantes reposant sur des couches de cellules de type para-malpighien décrites ci-dessus.

Plus la partie se vide au centre et s'étend, plus les couches para-malpighiennes diminuent. On peut de ce fait rencontrer toutes sortes d'aspects : depuis un nodule plein jusqu'au kyste mucoide, en passant par celui qui comporte les deux variétés épithéliales.

Ces cellules, qu'elles soient de type para-malpighien ou cylindriques sont PAS + et contiennent toutes deux du glycogène.

Le stroma, lui est formé de faisceaux fibroblastiques au sein d'une subtance intersticielle sclero-hyaline.

C'est un tissu fibreux, dense, conjonctif, très compact à structure fasciculée. On y trouve des fibrocytes adultes à noyaux allongés, réalisant un feutrage épais, séparé par des bandes de collagène, des histiocytes, cellules rondes, plus abondantes dans les zones où les fibres conjonctives sont moins volumineuses et moins serrées.

GREENE aurait même retrouvé des faisceaux musculaires lisses autour des formations épithéliales.

Le stroma scléreux, peut parfois, soit se hyaliniser, soit se calcifier.

Les cellules du stroma contiennent parfois des lipides.

Tumeurs de Brenner et kystes mucoïdes

La coexistence de kystes mucoïdes banaux et de tumeur de Brenner est fréquente.

Les tumeurs mucoïdes sont recouvertes d'un épithélium contenant des cellules argentaffines (signant leur origine dysembryoplasique).

On ne peut parler de filiation entre ces deux formations que si on trouve des zones de passages de l'une vers l'autre lors de coupes sériées et lorsque l'on ne retrouve pas de cellules argentaffines au niveau des kystes.

En faveur de l'origine brennerienne de certains kystes on peut retenir l'épaisseur et l'aspect collagénéisé du stroma de ceux-ci.

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Les sections de tumeur ovarienne montrent des cordons épithéliaux séparés par une membrane basale du stroma.

Cette membrane ne s'étend pas entre les cellules épithéliales. Le noyau est irrégulier contenant un nucléole proéminent, la chromatine est fine, également répartie.

On observe des invaginations cytoplasmiques dans le noyau. Dans le cytoplasme, on note la présence de mitochondries allongées, contenant des cristaux en lamelles, d'un mince corps de golgi, d'un réticulum endoplasmique rugueux, de ribosomes en abondance.

De nombreuses vésicules à surface lisse semblent communiquer avec la membrane cytoplasmique. On retrouve des gouttelettes lipidiques peu nombreuses, quelques desmosomes, enfin des espaces intercellulaires abondants.

Au niveau du stroma des cellules en fuseau sont séparées par un collagène abondant, dont les fibres s'étendent à travers la membrane basale vers l'espace inter cellulaire épithélial.

TUMEURS DE BRENNER BENIGNES ET SECRETANTES

De nombreux auteurs ont longtemps pensé que la tumeur de Brenner n'était pas secrétante, et que toute anomalie semblant être en rapport avec une éventuelle stimulation oestrogénique était purement accidentelle, et ne relevait que d'une simple coïncidence.

Depuis un certain nombre d'années cependant, le problème se pose avec une acuité nouvelle. De nombreux auteurs envisagent la possibilité d'une activité hormonale de certaines tumeurs de Brenner.

Pour étayer cette théorie, ils ont entrepris un certain nombre d'investigations :

- d'une part, étude de l'endomètre sur lequel s'exercerait cette activité.

- d'autre part, étude de la tumeur elle-même, avec recherche de cellules de type thécales ou lutéinisées et recherche de lipides que ce soit au niveau du stroma ou des amas épithéliaux.

De nombreuses études d'ensemble ont relaté ces faits :

A) l'association d'une tumeur de Brenner et d'une hyperplasie de l'endomètre est, selon les auteurs, de l'ordre de 4 à I4 %, ce pourcentage s'élève (7 à 25 %),si on ne tient compte que des femmes ménopausées.

En fait, selon FARRAR, 28 cas seulement permettent de conclure à une stimulation oestrogénique sur les 68 cas dont l'endomètre a été étudié et sur les 402 cas recencés dans la littérature.

Ce qui donne un pourcentage assez faible de 7,5 % des 402 cas connus à cette date.

B) Pour ce qui est de l'étude des lipides, SI-CHUNG-MING, dans son étude globale, ne la retrouve positive que dans I8 % des 69 cas permettant de penser à une stimulation oestrogénique.
Certains auteurs signalent simplement la présence de lipides, soit au niveau du stroma, soit au niveau de l'épithélium ; d'autres décrivent des graisses doublement réfractaires (BIGGART et MACAFEE ; GUPTA et COL ; JOPP).

C) Les cellules de type thécal n'ont, quant à elles, été retrouvées que dans IO % des 69 cas retenus dans la littérature.

Soulignons d'emblée que ces études n'ont été faites que par un nombre limité d'auteurs et n'ont de valeur que si une étude parallèle de l'endomètre a été pratiquée, ce qui restreint encore les données.

EN FAVEUR D'UNE ACTIVITE OESTROGENIQUE

Nous devons citer l'observation de JONAS :

Il s'agit d'une femme de 74 ans, ménopausée, présentant des métrorragies. Son endomètre est hyperplastique et kystique. A l'intervention on découvre une tumeur de Brenner qu'on enlève.

Une biopsie de l'endomètre pratiquée trois mois plus tard montre un endomètre atrophique.

SHAABAN et ABDINE semblent confirmer cette théorie ; en effet, ils signalent une augmentation des taux urinaires d'oestradiol, d'oestrone, d'oestriol, chez une femme de 60 ans, présentant une tumeur de Brenner associée à un endomètre hypertrophique.

MAIS CETTE THEORIE SOULEVE DES OBJECTIONS

Soit à considérer les seules modifications de l'endomètre : une hyperplasie peut survenir en l'absence de toute stimulation évidente décelable.

Certains (HUGUESDON) ont pensé qu'elle pourrait relever d'une réaction mécanique du stroma ovarien vis à vis de la tumeur, réaction identique à celle rencontrée lors de l'accroissement du follicule.

Si on retient comme critère valable la présence de grosses cellules de type thécal dans le stroma, signalons que JORGENSEN les a retrouvées chez quatre femmes ménopausées dont l'endromètre était de type atrophique.

EHRLICH, lui, pense que le stroma de la majorité des tumeurs de Brenner n'est pas capable de produire des stéroïdes hormonaux en quantité significative donc suffisante.

Par ailleurs, WOLL et COL, DOCKERTY et MUSSEY, JOPP, insistent sur la fréquence de l'association cancer de l'endomètre, tumeurs oestrogéno-secrétantes.

On retrouve dans 20 % des cas un cancer de l'endomètre et une tumeur de Brenner, mais JORGENSEN révèle que seules les cellules du stroma de 3 tumeurs de Brenner sur 4 sont bombées et de type secrétantes, les autres étant petites et fusiformes.

Il ne faut pas oublier enfin que les tumeurs de Brenner sont très fréquemment associées à des thécomes, comme c'est le cas dans notre observation, ou a des cystadénomes de l'ovaire, (24 % des cas, MAC KINLAY, FREDA et COL, TIGHE).

Que ces formations soient homo ou contro-latérales, on ne peut s'empêcher de les rendre responsables d'une éventuelle activité oestrogénique, et ce, préférentiellement aux tumeurs de Brenner associées.

Le problème reste donc entier :

CEPENDANT, DANS CERTAINES TUMEURS DE BRENNER, IL EXISTE TROP DE FACTEURS EN FAVEUR D'UNE ACTIVITE HORMONALE, POUR QU'ON PUISSE LA NIER AVEC FERMETE ET SANS RESTRICTION.

Il faut considérer séparément les cas où l'on a rencontré une MASCULINISATION (MORRIS et SULLY, HAMWI et COL, MEILING).

Les tumeurs de Brenner produisent alors certainement, soit des androgènes, soit des stéroïdes particuliers.

HAMWI et COL ont notamment obtenu, in vitro, la synthèse de testostérone par une tumeur de Brenner en réponse à une stimulation par des gonado trophines chorioniques humaines.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

AUTEURS	AGE	SAIGNEMENT VAGINAL	ETAT ENDOMETRE	TUMEUR DE BRENNER c. thèque	présence stroma	présence épith
ABELL	48	+	HYPERPLASIE	-	+	-
	62	+	ATROPHIE	-	-	-
BIGGART et MACAFEE	58	+	HYPERPLASIE	+	+	Graisse_doub.
	71	+	HYPERPLASIE	+	+	- réfrac.
DUBRAUSKY et MASSENBACH	63	+	ADENOK. + HYPERPLASIE		+	+
ETON et PARKER	60	+	HYPERPLASIE		+	+
	51	+	HYPERPLASIE		-	+
JONAS	74	+	HYPERPLASIE	-	+	+
MORRIS et SCULLY	68	+	HYPERPLASIE	+		
REWELL	72	+	HYPERPLASIE	+		
TEOH	48	+	NORMAL		+	+

TUMEURS DE BRENNER MALIGNES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La tumeur de Brenner a longtemps été considérée comme bénigne. VARANGOT en I938, sur I06 cas + 3 observations personnelles, ne retrouvait ni malignité ni récidives. FOX en I942 ne relevait aucune forme de maligne sur I66 observations.

Certains auteurs ont cependant,depuis quelques années, rapporté des cas de transformation maligne des tumeurs de Brenner.

Cette notion est contraire à l'opinion générale, qui, dans les cas où la malignité est indiscutable, conteste la nature brennerienne même de la tumeur.

Il faudra naturellement écarter de cette étude l'association éventuelle d'une tumeur de Brenner à une autre tumeur maligne du tractus génital, dans la mesure où les deux processus restent bien individualisés et séparés.

Au contraire, on s'intéressera aux cas, où une tumeur de Brenner présentera des désordres architecturaux dans sa texture histologique si bien définie, ou aux cas montrant des zones de transition de caractère malin entre épithélium et stroma.

-:-:-:-:-:-:-

Le premier cas de tumeur de Brenner maligne fut rapporté par VON NUMERS en 1945. La tumeur était à prédominance kystique. Elle entraîna la mort en quelques mois par dissémination péritonéale.

En 1947, DUBRAUSKY et VON MASSENBACH décrivent une forme kystique de tumeur de Brenner avec transformation carcinomateuse des aires solides et cavitaires. La nature de la tumeur est évidente et les critères de malignité semblent certains.

Deux ans plus tard, DUBRAUSKY rapporte une deuxième observation du même type prenant l'aspect d'un carcinome épidermoide. Il constatait un envahissement du pelvis, des organes pelviens et des métastases au rein. Seulement cette femme avait présenté un cancer du sein 9 ans auparavant, et l'on peut penser qu'il s'agissait de métastase d'un carcinome mammaire au sein d'une tumeur de Brenner préexistante.

On arrive aux mêmes conclusions devant le cas rapporté par CONNIL SERRA en 1955.

Quand à l'observation de RAWSON en 1955, l'histologie fait plutôt évoquer un carcinome malpighien d'origine cervico-utérine.

Par contre, R.E. BOYARD et COL en 1956 rapportent le cas d'une femme de 68 ans, hospitalisée pour douleurs abdominales et amaigrissement de 7 Kg.

L'examen met en évidence une masse qui s'avère être une tumeur de l'ovaire gauche.

L'anatomo-pathologiste retrouve des ilôts brenneriens typiques avec envahissement carcinomateux de lymphatiques et des ilôts de cellules de type transitionnel dans le strema.

Pour ce cas il ne saurait s'agir de l'essaimage d'un cancer différent.

On retrouve des zones de transition de caractère malin entre les éléments épithéliaux et le stroma, une atypie cellulaire, une invasion lymphatique, et l'on semble autorisé à conclure tumeur de brenner maligne ; ce d'autant plus que la malade meurt onze mois plus tard, par occlusion du fait d'un envahissement rectal.

Dans la série d'ABELL et de MURRAY, trois cas de transformation maligne sont décrits.

Le premier cas semble plutôt une variété anaplasique de tumeur mucoïde.

Le deuxième, lui, par contre, représente une tumeur de Brenner typique avec anaplasie dans les amas épithéliaux.

Quand au troisième cas, le cancer semble s'être plutôt développé dans l'épithélium, alors que les cellules du groupe métaplasique semblent bénignes ; il fait évoquer un adénoacanthome.

MAC KINLAY en 1958 a décrit une tumeur de Brenner maligne avec des aires glandulaires et épidermoïdes.

Mais d'après les photographies, WOODRUFF et ACOSTA, rétrospectivement, pensent plutôt à une tumeur épithéliale de type épidermoïde.

Citons encore REEL, qui décrit une tumeur de Brenner à "potentiel microscopiquement malin" . Les cellules qui ont été isolées rappellent cependant fort celles des tumeurs de la granulosa.

Considérons à présent le cas de THOYER et COL. Ces auteurs après avoir écarté l'éventualité d'une métastase ovarienne, se posent la question de savoir s'ils sont en présence d'une tumeur de Brenner associée à un cancer ovarien, ou s'il s'agit bien d'une dégénérescence maligne de tumeur de Brenner.

Finalement ils penchent pour la deuxième hypothèse car l'histologie " a décelé non seulement des rapports de contiguité mais aussi une véritable continuité entre les aspects solides de la formation brennerienne et le carcinome papillaire".

Une des dernières études pratiquées sur ce point, le fut par WOODRUFF et ACOSTA. Elle porte sur 8 cas.

Deux cas seulement sur les huit ont fait l'unanimité quant à leur nature maligne. En effet, on y retrouvait des cellules d'anaplasie au sein des amas épithéliaux et dans les lymphatiques adjacents.

Dans trois cas la tumeur préexistante semble être de type sérieux, le cancer naissant au niveau d'une tumeur adénomateuse.

Dans le sixième cas, il semble y avoir des cellules évoquant un carcinome rénal type mésonéphrome, la tumeur de Brenner étant bénigne.

Le septième cas évoque une tumeur de la granulosa.

Quant au huitième cas, le résultat resta douteux. On proposa comme diagnostic : arrhenoblastome, adénocarcinome ou carcinome des tumeurs de la granulosa.

EN CONCLUSION

Qoique l'on soit obligé de rejeter un certain nombre d'observations relatant la transformation maligne des tumeurs de Brenner, il n'en reste pas moins vrai que ces transformations malignes bien que très rares, existent.

Dans les cas indiscutables de transformation carcinomateuse existent des multitudes de petits kystes dont les éléments cylindrocubiques, avec des noyaux boursouflés et irréguliers, rappellent certains carcinomes du trigone vésical.

Cette opinion est partagée par EHRLICH et ROTH qui ajoutent en outre que la malignité peut aussi prendre la forme de cellules carcinomateuses de type transitionnel, de carcinome épidermoide, ou parfois d'adéno carcinome.

Enfin une variante rare de tumeur de Brenner a été récemment décrite par ROTH et STERNBERG. On la connaît sous le nom de tumeur de Brenner PROLIFERATIVE, et, elle serait le lien entre les formes malignes et bégnines.

Des zones caractéristiques de cette tumeur montreraient un degré de prolifération épithéliale inhabituelle, ressemblant, histologiquement aux cellules d'un carcinome transitionnel papillaire du tractus urinaire.

Des aires de tumeurs de Brenner typiques adjacentes sont toujours retrouvées.

Les cellules épithéliales des aires épithéliales ressemblent aux cellules bordantes de la portion de la vessie formée d'un épithélium transitionnel non papillaire.

Dans certaines zones papillaires, on retrouve même une augmentation de l'activité mitotique et des atypies.

Aucun de ces cas ne s'étend au-delà de l'ovaire, et dans les trois cas décrits la tumeur ne présente ni récidive ni métastase.

ROTH et STERNBERG ont d'ailleurs réétudié certains cas décrits par d'autres auteurs.

Ils ont retrouvé, entre autre, que les cas de tumeur de Brenner malignes décrites par IDELSON d'une part, par MACHINNON et DOCKERTY d'autre part, pouvaient en fait être considérées comme des aires de tumeur de Brenner bénignes adjacentes à une tumeur ressemblant aux cellules d'un carcinome transitionnel papillaire du tractus urinaire.

Dans les cas de BOVARD et de VON NUMERS, ils retrouvent une tumeur de Brenner maligne juxtant des zones prolifératives.

-:-:-:-:-:-

H I S T O G E N E S E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'histogénèse des tumeurs de l'ovaire et donc des tumeurs de Brenner est difficile à établir, étant donné la complexité embryologique de la glande ; l'ovaire est formé de trois fractions différentes s'intriquant les unes dans les autres.

Ces trois fractions sont les suivantes :

a) La fraction mesenchymale primitive ou blastème génital

qui comprend : l'épithélium germinatif, l'albuginée, les kystes foetaux ou acquis pendant la vie adulte.

b) La fraction mesenchymateuse d'origine mésonéphrotique

qui constitue le stroma de l'ovaire. Les cellules de ce stroma ont toutes un potentiel endocrine sensible aux stimuli hypophysaires.

c) La fraction germinale, c'est à dire les gamètes

qui possèdent le pouvoir particulier d'induire au niveau des cellules voisines une activité endocrine.

- En 1907, BRENNER décrivit les tumeurs de brenner et les dénomma " oophorome folliculaire ".

Il pensait que la tumeur croissait au niveau des follicules ovariens, car au sein d'un stroma revêtant la structure d'un fibrome ovarien se trouvaient, irrégulièrement dispersés, des amas épithéliaux pleins ou kystiques, au niveau desquels il remarqua des formations arrondies et volumineuses qu'il prit pour des ovocytes.

De ce fait, il conclut que ces néoplasmes provenaient des cordons de pflÜGger, et assimila les formations kystiques à des follicules de DE GRAAF.

- En 1932, SCHIFFMANN s'arrête sur la similutude existant entre ces cellules et celles des tumeurs de la granulosa.

- En 1953, TEOH relie ces cellules à celles retrouvées au niveau de la thèque et de la granulosa.

Théorie reprise par BIGGART & MACAFEE en 1955, JONAS en 1961, après avoir constaté l'existence d'une éventuelle production d'hormone au niveau de certaines tumeurs de brenner.

- En 1932, MEYER suggéra que ces éléments épithéliaux étaient d'origine embryonnaire et se développaient à partir des "ILOTS de WALTHARD " dérivant eux-mêmes de l'endothélium coelomique, et ceci bien que ces ilots soient surtout fréquents le long de la séreuse tubaire.

En accord avec cette théorie, PLAUT & AREY pensent que la tumeur se constituerait par l'invagination de l'épithélium germinatif de surface; les coupes sériées de trois tumeurs leur ayant montré une continuité entre les nappes épithéliales de la tumeur et l'épithélium.

La seule différence proviendrait du stroma; inexistant dans l'ilot de Walthard, il est hyperplosique et fibreux dans la tumeur de Brenner.

- Mais selon TEOH, ces ilots contiennent un type cellulaire différent de celui de la tumeur de brenner et ils se développeraient par prolifération du mésothélium suivie de métaplasie.

- REAGAN reprend cette notion de métaplasie et suggère qu'elle serait à l'origine des amas épithéliaux, métaplasie dans les inclusions épithéliales du cytoplasme pouvant expliquer la présence des ilots de WALTHARD si fréquemment retrouvés dans et autour de l'ovaire.

- SCHILLER puis STOHR, soutiennent une explication beaucoup plus simple;

- La tumeur de brenner proviendrait des restes wolfiens du rete ovari du hile ovarien. Origine wolfienne des tumeurs qui pourrait provenir d'inclusions dans les gonades de cellules appartenant primitivement au système urinaire.

- Et effectivement, ils notent que, d'une part leur épithélium ressemble à celui du tractus urinaire, à la fois de type paramalpighien et cylindrique, et que d'autre part les tumeurs de brenner siègent avec prédilection au niveau du hile ovarien.

- En fait ces théories sont loin d'être incompatibles.

En effet, l'invagination du mésothélium dans la région hilaire aboutit à la formation de nids épithéliaux dont la différentiation paramalpighienne et la métamorphose cylindrique sont peut être induites par le rete ovari et les restes wolfiens.

- Au total, les tumeurs de brenner seraient la localisation ovarienne et para-ovarienne des ilots de WALTHARD, eux-mêmes produits par l'invagination du mésothélium germinatif de la région para-hilaire.

- Les restes wolfiens vont entrainer une induction au niveau de l'épithélium ainsi formé, d'où le caractère UROTHELIAL de ce dernier.

Cette théorie a été confirmée par la microscopie éléctronique.
En effet, la comparaison de la structure fine de la tumeur de brenner avec la muqueuse normale du tractus urinaire permet d'affirmer le fait que la composante épithéliale des tumeurs de brenner est un épithélium du type urothélial.

- Retenons surtout comme caractéristiques:

- La présence d'éspaces intercellulaires abondants;
- " " de vésicules cytoplasmiques à surface lisse.

- Mais citons aussi:

  - Le nombre modéré de desmosomes,
  - Le fait que les filaments cytoplasmiques soient éparpillés,
  - L'existence de ribosomes abondants,
  - " d'un réticulum endoplasmique rugeux clairsemé.

Enfin, les noyaux des cellules tumorales et de l'épithélium urinaire, montrent, tous deux, une invagination longitudinale cytoplasmique et une chromatine régulièrement distribuée.

- La microscopie éléctronique a également montré la différence entre :

  - cellules de brenner et cellules épidermoides dont les filaments intracytoplasmiques sont en faisceaux; les cellules adjacentes, s'étendant dans les espaces intercellulaires, étant reliées par des desmosomes.

Et entre cellules de brenner et cellules de la granulosa:

Les cellules de la granulosa ayant un réticulum endoplasmique abondant, de nombreuses gouttelettes lipidiques, de nombreux desmosomes, mais, étant très pauvres en espaces intercellulaires et en particules glycogènelike.

Il reste à expliquer l'épaisseur du stroma.

- Pour TEOH, le stroma fait partie intégrante de la tumeur, alors que pour SCHILLER il est le fait d'une réaction du mésenchyme ovarien.

Cette réaction surviendrait lors de la pénétration des ilots de WALTHARD dans le mésenchyme et se traduirait par la production d'un tissu collagène dense et sans vaisseaux.

- L'absence de vaisseaux, source d'anoxie pourrait être à l'origine de la désintégration centrale des cellules épithéliales.

Enfin, la coalescence plus ou moins étendue de ces foyers aboutirait à la formation de kystes mucoides.

- Il faut noter que cette réaction scléreuse n'est pas possible au niveau du mésosalpinx ce que semble confirmer la rareté des tumeurs de brenner dans la région tubaire.

C O N C L U S I O N S

1° Nous avons rapporté une observation de tumeur de Brenner en raison de la rareté de cette formation puisqu'il en existe 600 ou 700 cas tout au plus dans la littérature.

2° La tumeur de Brenner est généralement de petit volume, voire même microscopique.

3° Elle s'observe à tout âge avec une fréquence particulière avant et après la ménopause.

4° Dans 80 % des observations, la tumeur est associée à d'autres lésions organiques de l'appareil génital qui dominent le tableau clinique et conduisent à l'intervention.

5° Les formes isolées se manifestent par des hémorragies, des signes de compression, une masse latéro-utérine. On a signalé contrairement à la règle classique, la possibilité de formes sécrétantes et cette hypothèse est étayée par les constatations de la microscopie électronique.

6° Dans tous les cas, la tumeur de Brenner est généralement méconnue et son diagnostic reste une surprise de l'examen anatomopathologique.

7° La malignité semble possible tout en restant exceptionnelle.

8° Les données récentes de la microscopie électronique ont apporté une contribution intéressante au problème de l'histogénèse.

VU LE PRESIDENT DE THESE

Pr. V. DE BRUX

VU LE DOYEN DE LA FACULTE

Pr. J. BAUMANN

Vu le Permis d'imprimer

Le Recteur de l' Académie de Paris

R. MALLET .

B I B L I O G R A P H I E

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

Il nous a paru inutile de rapporter l'ensemble des références déjà citées dans les articles généraux auxquels nous renvoyons. La bibliographie a été limitée aux publications dont il a été fait état dans ce travail.

1 - ABELL, M.R.

- Malignant Brenner tumor of the ovary
- CANCER 1957, 10, 1263 - 1274.

2 - AREY, L.B.

- Origin and form of the Brenner tumors.
- Am. J. Obst. & Gynec. 1961, 81, 743 - 751.

3 - BERGE. T., BOGLIN, N.E.

- Brenner tumors histogégétic & clinical studies.
- Cancer, 1967, 20, 308 - 312.

4 - BESCH, P.K., BYRON, R.C., BARRY, R.D., TETERIS, N.J.
HAMIT, G.J., VORYS, N. & ULLERY, J.C.

- Testostérone synthesis by a Brenner tumor; in vitro biosynthetic steroid conversion of a Brenner tumor.
- AMER, J.OBSTET, GYNEC. 1963, 86, 1021.

5 - BIGGART, J.M., MACAFEE, C.H.G.

- Tumors of the ovarian mesenchyme.
- J. OBSTET GYNAEC. BRIT. COMM. 1955, 62, 829.

6 - BOVARD, R.E., SCHAEFFER, F.C., BEHRINGER, F.R.

- Tumeur maligne de Brenner. Relation d'un cas.
- AM. J. OBSTET & GYNEC. 1957, 74, 977 - 981.

= =

+

7-BRENNER F.

- Oophorome folliculaire.
- Francfurt Zschr.f.Path.1907,I,150.

8-BUNGARD,R.J., HAUG,W.A.

- Tumeurs de brenner des deux ovaires.
-AM.J.OBSTET & GYNEC. 1959,77,660-662

9-CHRISTIAN,C;D; JANOWSKI N.A.

-Tumeurs de brenner bilatérales.
-AM.J.OBSTET.GYNEC. 1962, 83 , 105-108

10-CONNIL-SERRA,V.

-La malignad en el tumor de brenner.
- ACTS.CINEC.1955, 6 , 333-338

11-DOCKERTY,M.B.,MUSSEY,E.

- AM.J.OBSTET.GYNEC.1951, 61 , 147.

12-DUBRAUSKY,V.

-Nouveau cas de tumeur de brenner cancérisée.
-Geburtsh. Frauenh. 1949 , 9 , 473-481

13-DUBRAUSKY,V., VON MASSENBACH W.

-Ist der brenner tumor immer eine gutartige Neubildung.
-Zentralalb. Gyak. 1947, 69 , 370.

14-EHRLICH,C.E., ROTH,L.M.

- Etude de 57 cas de tumeur de brenner.
-CANCER 1971, 27, 332-342.

15-ETON,B., PARKER,R.A.

- Endometrial abnormalities including carcinoma associated with ovarian brenner tumours.
- J.OBSTET.GYNAEC.BRIT.COMM.1958, 65, 95.

16-FARRAR,N.,K., ELESH R., LIBRETTI J.

- Brenner tumors and estrogen production.
- OBSTET.GYNEC.SURVEY.1960, 15,I.

17-FARRAR H.K., GREENE ,R.R.

- Tumeurs de brenner bilatérales de l'ovaires.
- AM.J/.OBSTET.GYNEC.1960, 80, 1089-1095.

18-FOX,R.A.

- TUMEURS DE brenner de l'ovaire: relations de plusieurs cas. Discussion.
-AMER.J.PATH.1942, 18, 223-235.

19-FREDA, V.J. MONTIMURRO, J.A.

- Coexistence de cystadénome mucineux et de tumeur de brenner de l'ovaire.
- AM.J. OBSTET. GYNEC . 1959, 77, 651-659.

20-GRAYSEL, D.M., FRIEDMAN, H.M.

- Brenner tumors.
- AMER.J. SURG.1941, 53, 509

21-GREENE,R.R.

- The diverse origins of brenner tumors.
- AM.J.OBSTET. GYNEC. 1952, 64, 878.

22-GUPTA,R.K., LEVINE,A.J.

- Hyperplasia of the endometrium and Brenner'stumor in a post menopausal woman.
- AM.J.OBSTET. GYNEC. 1967, 99, 290-291.

23-HAMWI,G.J.BYRON,R.C.,BESCH,P.K., VORYS,N.,TETERIS,NJ.,ULLERY,J.C.

- Testosterone synthesis by a brenner tumor. Clinical evidence of masculinization during pregnancy.
- AM.J.OBSTET.GYNEC.1963, 86, 1015.

24-HUGHESDON,P.F.

- Thecal and allied reaction in epithélial ovarian tumours.
- J.OBST. & GYNEC. BRIT. EMP. 1958, 65, 702-709

25-IDELSON,M.G.

- Malignancy in brenner tumors of the ovary with comments on histogenesis and possible estrogen production.
- OBST.GYNEC. SURVEY. 1963, 18, 246-267.

26-JONAS,E.G.

-La tumeur de brenner de l'ovaire; relation d'un cas clinicopathologique.
- J.OBST. GYNEC. BRIT. EMP. 1959, 66, 141-143.

27-JONDAHL, W.H., DOCKERTY,M.B., RANDALL

- Tumeurs de brenner de l'ovaire, une étude clinicopathologique de 31 cas.
- AM. J. OBSTET. GYNEC. 1950, 60, 160-167.

28-JOPP,H;

- Apparition simultanée des tumeurs de brenner et des cancers du corps utérin; et rapports entre tumeur de brenner et tumeurs ovariennes féminisantes.
- ARCH. F. GYN. 1965, 200, 441-451

29-JORGENSEN.E.O., DOCKERTY,M.B., WILSON, R.B., WELCH,J.S.

- Clinicopathologic study of 53' cases of brenner's tumors of the ovary.
- AM. J. OBSTET. GYNEC. 1970, 108, 122-127.

30-KENDALL, B., BOWERS, P.A.

- Tumeurs ovariennes bilatérales de brenner.
- A.M. J. OBSTET. GYNEC. 1960, 80, 439-441

31-MACHINNON, H., DOCKERTY, M.B.

- Tumeur de brenner maligne.
- A.M.A. ARCH. SURG. 1957, 75, 282.

32-MAC KAY, D.G., ROBINSON, D., HERTIG, A.T.

- Histochemical observations on granulosa cell tumors, thécomas, and fibromas of the ovary.
- AM.J. OBSTET. GYNEC. 1949, 58, 625.

33-MAC KINLEY,C.J.

- Les tumeurs de brenner de l'ovaire: relation de 3 cas dont I avec dégénérescence maligne.
- J. OBSTET. GYNEC. BRIT. COMM. 1956, 63, 58-67

34-MARWIL, T.B., BEAVER, D.C.

- Tumeurs de brenner de l'ovaire avec saignement utérin.
- AM. J. OBSTET. GYNEC 1942, 43, 99-104.

35-MEILING, R.L., BOURSELIS, J.G., TETERIS, N.J., ULLERY, J.C., GEORGE, O. T.

- Observations histochimiques d'une tumeur de brenner avec masculinisation.
- AM. J. OBSTET. GYNEC. 1963, 87, 463.

36-MEYER,R.

- Uber verschiedene Erscheinungsformen in der als typus brenner bekannten Eierstocksgeschwulst.
- ARCH. GYNÄK . 1932, 148, 541

37-MEYER, R.

- Tumeurs ovariennes de brenner.
- ZBL. GYN. 1932, 56, 770-782.

38-MORRIS,J.M., SCULLY, R.E.

- Endocrine pathology of the ovary
- ST LOUIS 1958, The C.V. MOSBY COMPANY p. 134.

39-MURRAY, R., ABELL, M.R.

- Les tumeurs de brenner malignes de 1'ovaire.
-CANCER 1957, 10

40-PLAUT, A.

- Les tumeurs de 1'ovaire dites de brenner.
- ARCH. F. GYN. 1933, 153, 97.

41-RAWSON, A.J. HELMAN, M. RM.

- Malignant brenner tumor: one case.
- AM. J. OBSTET. GYNEC. 1955, 69, 429 434

42-REAGAN,J.W.

- The ovarian brenner tumor, its gross and microscopic pathology
- AM. J. OBSTET. GYNEC. 1950, 60, 1315-1323.

43-REEL, p.J.

- Tumeur maligne de brenner de l'ovaire
- AM. J. OBSTET. GYNEC. 1958, 76, 872-876.

44-REWELL, R.E.

- Quelques observations sur les tumeurs de brenner et les nids des cellules de Walthard.
- J. OBSTET, & GYNEC. BRIT. EMP. 1957, 64, 85-88

45-ROTH, L.M.

- Fine structure of the brenner tumor.
- CANCER 1971, 27, 1483-1488.

46-ROTH, L.M., STERNBERG, W.H.

- Proliferating brenner tumor.
- CANCER 1971, 27, 687-694.

47-SCHIFFMAN, J.

- Postklimaterische Blutung und Brennerschen ovarial Tumor.
- ARCH. GYNAK. 1932, 150, 159-175.

48-SCHILLER, W.

- Decouvertes récentes au sujet des tumeurs solides de l'ovaire.
- J. OBST. GYNEC. BRIT. EMP. 1936, 43, 1135-1144.

49-SCHILLER, W.

- Sur l'histogénèse des tumeurs de brenner.
- ARCH. F. GYN. 1934, 157, 65.

50-SCULLY, R.E., COHEN, R.B.

- OBSTET. GYNEC. 1964, 24, 667

51-SHAABAN, A.H.,ABDINE, F.H., YOUSSEF, A.F.

- Functionning brenner tumour of the ovary.
- J. OBSTET. GYNAEC. BRIT. COMM. 1960, 67, 138.

52-SI CHUNG MING, GOLDMAN, M.

- L'activité hormonale des tumeurs de brenner chez les femmes post-ménopausées.
- AM. J.OBSTET. GYNEC. 1962, 83, 666-673.

53-STOHR,G.

-THE relationship of brenner tumor to the rete ovari.
- AM.J.OBSTET.GYNEC. 1956, 72, 389-393.

54-TEOH, T.B.

- Histogenesis of brenner tumors of the ovary.
- J. PATH. & BACT. 1953, 66, 441- 456.

55-TIGHE, J.R.

- Brenner tumors of the ovary: a clinicopathological study.
- J. OBSTET. GYNAEC. BRIT. COMM. 1961, 68, 292.

56-THOYER-ROZAT, SENEZE, J. , MAZABRAUD, M.

- Tumeur de brenner maligne.
- SEM. HOP. PARIS 1960, 36, 3273-3277.

57-VARANGOT, J.

- Les tumeurs ovariennes du type brenner; clinique et histogénèse.
- GYNEC. OBST. 1938, 38, 94-103.

58-VARANGOT, J.

- Les tumeurs ovariennes du type brenner; étude anatomique.
- GYNEC. OBST. 1938, 38, 11-22

59-VON NUMERS, C.

- Contribution à l'histologie des cas de tumeur de brenner.
- ACTA. OBSTET. GYNEC.SCAND. 1945, 25, 114-127.

60-WOODRUFF, J.D., ACOSTA, A.A.

- Variations in the brenner tumor.
- AM. J. OBSTET. GYNEC. 1962, 83, 657-665.

61-WOLL, E., HERTIG, A.T., SMITH, G.V.S., JOHNSON, L.C.

- The ovary in endometrial carcinoma.
- AM. J. OBSTET. GYNEC. 1948, 56, 617.